

## КОЭНЗИМ Q<sub>10</sub> В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А. Шилов**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Мельник**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Е. Воеводина**,  
I МГМУ им. И.М. Сеченова  
**E-mail:** melnik.m.v@gmail.com

*Рассмотрены возможности применения антиоксидантов, в частности коэнзима Q<sub>10</sub>, в комплексном лечении заболеваний сердца.*

**Ключевые слова:** окислительный стресс, активные формы кислорода, антиоксиданты, коэнзим Q<sub>10</sub>, убихинон.

Современные достижения экспериментальной и клинической кардиологии в изучении патогенеза различных сердечно-сосудистых заболеваний на уровне субклеточных структур и внутриклеточного молекулярного гомеостазиса открывают новые возможности в профилактике и лечении ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, в основе которых лежат адаптационная и дезадаптационная интенсификация окисления кислорода — основного субстрата дыхательной системы клеток. Изучение функции клеток различных органов указывает на ведущую роль оксидативного стресса в формировании сердечно-сосудистых заболеваний. Окислительный стресс является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК), которые в зависимости от концентрации оказывают прямо противоположные биологические эффекты: при нормальной концентрации — регуляторный, при избыточной — токсический.

Физиологическая роль АФК заключается в поддержании стабильности клеточного гомеостаза и состава внутренней среды организма — аутолиза, предупреждения злокачественной трансформации клеток, элиминации ксенобиотиков. АФК оказывают также бактерицидное действие, модулируют энергетические процессы, пролиферацию и дифференцировку клеток, синтез простагландинов и лейкотриенов, транспорт ионов, активность терминальной дыхательной цепи в митохондриях.

Основным источником АФК в клетках являются митохондрии, при нормальном функционировании которых 98% поступившего кислорода используется для окисления субстратов с образованием АТФ и 2% — для синтеза АФК, который может значительно возрастать при различных патологических состояниях (см. схему).

В процессе эволюции для защиты от АФК в организме была сформирована система антиоксидантов, которая представлена ферментами и низкомолекулярными соединениями и в зависимости от локализации подразделяется на липофильные и гидрофильные антиоксиданты. Антиоксиданты либо непосредственно связывают свободные радикалы (прямые антиоксиданты),

либо стимулируют антиоксидантную систему тканей (непрямые антиоксиданты). В основе перекисного окисления лежит цепная реакция разрушения ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов клеточных мембран. Поэтому в клеточных мембранах имеются собственные липофильные антиоксиданты, одним из которых является коэнзим Q<sub>10</sub>.

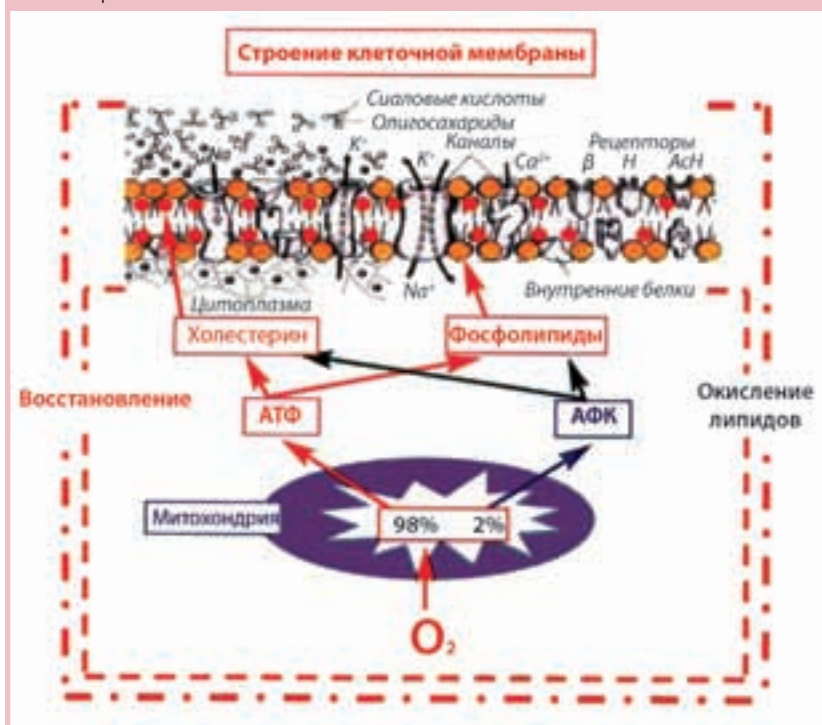
Коэнзим Q<sub>10</sub> — витаминopodobное вещество; впервые было выделено из митохондрий бычьего сердца американским ученым Ф. Крейном в 1957 г., а в 1958 г. К. Фолкерс определил его структуру. В 1960-х годах показана роль коэнзима Q<sub>10</sub> как электронного переносчика в дыхательной цепи митохондрий — «фабрике» энергетических субстратов (АТФ) для жизнедеятельности клетки. В 1978 г. П. Митчел предложил схему, объясняющую участие коэнзима Q<sub>10</sub> как в электронном транспорте в митохондриях, так и в сопряжении процессов электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, за что ему была присуждена Нобелевская премия.

По химической структуре коэнзим Q<sub>10</sub> представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-6-полипренил-1,4-бензохинон. Кофермент Q<sub>10</sub> — хиноновое производное с длинным изопреноидным «хвостом». Его называют также убихиноном в связи с широким распространением (*ubiquitos* — вездесущий) в биологических системах. Кофермент Q<sub>10</sub> — единственный переносчик электронов в дыхательной цепи, который не связан прочно с белком, так как не присоединен к нему ковалентно. Синтез коэнзима Q<sub>10</sub> в организме осуществляется из аминокислоты тирозина при участии витаминов В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, С, фолиевой и пантотеновой кислот, ряда микроэлементов. С возрастом биосинтез коэнзима Q<sub>10</sub> прогрессирующе снижается, а его расход возрастает при физических, эмоциональных нагрузках и окислительном стрессе в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Коэнзим Q<sub>10</sub> — это кофермент внутренних митохондриальных ферментных комплексов, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования. Другое важное свойство коэнзима Q<sub>10</sub> связано с его антиоксидантными функциями, т.е. со способностью уничтожать свободные радикалы. Отмечено, что антиоксидантный эффект убихинона зависит от субстрата окисления и возрастает при повышении концентрации свободных радикалов. Биоэнергетическая и антиоксидантная функции коэнзима Q<sub>10</sub> считаются важнейшими в его клиническом применении, особенно в отношении клеток с высоким уровнем метаболизма — таких, как миоциты сердца.

Коэнзим Q<sub>10</sub> является единственным известным на сегодняшний день жирорастворимым антиоксидантом естественного происхождения, для которого существуют ферментные системы, регенерирующие восстановленную активную форму. Известно, что коэнзим Q<sub>10</sub> тесно связан с витамином Е и используется организмом для регенерации восстановленной (активной) формы α-токоферола. К другим функциям коэнзима Q<sub>10</sub> относятся участие в переносе электронов за пределы митохондрий (например, в регулировании активности оксидоредуктазы в плазматической мембране), в цитозольном гликолизе и вероятное участие в работе аппарата Гольджи и лизосом. Коэнзим Q<sub>10</sub> также играет роль в улучшении текучести мембран форменных элементов крови, что доказано уменьшением вязкости крови при приеме коэнзима Q<sub>10</sub>. Рациональной

Схема образования АФК в клетках



основой использования коэнзима Q<sub>10</sub> для лечения сердечной недостаточности была возможность коррекции дефицита его в крови и ткани миокарда, поскольку дефицит коэнзима Q<sub>10</sub> прямо коррелирует со степенью нарушения функций левого желудочка [6]. Роль свободных радикалов в повреждении и гибели клеток при ишемии и реперфузии установлена достаточно точно. Антиоксидантные свойства и локализация коэнзима Q<sub>10</sub> внутри митохондрий (т.е. в центре возникновения свободных радикалов) делают его очевидным кандидатом для применения в указанных ситуациях в качестве возможного терапевтического средства.

К середине 1980-х годов постепенно накапливались результаты по применению. Стало очевидным, что коэнзим Q<sub>10</sub> является безопасным и эффективным средством для краткосрочного и длительного лечения пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. Чтобы определить, будет ли этот эффект сохраняться, и выяснить длительность поддержания лечебного эффекта, предпринято несколько долгосрочных испытаний.

В 1985 г. S. Mortensen отметил сохранение эффективности и безопасности использования кофермента при лечении идиопатической дилатационной кардиомиопатии с дневной дозой 100 мг коэнзима Q<sub>10</sub> [5]. Результаты первых в США сравнительных испытаний при лечении идиопатической дилатационной кардиомиопатии опубликованы P. Langsjoen в 1985 г.; исследования проводились в течение 3 мес методом двойного слепого перекрестного контроля, в них участвовали 19 пациентов, каждый из которых принимал по 100 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub> [4]. Установленное значительное улучшение фракции выброса и функционального состояния подтверждено в ходе последовавших 3 сравнительных испытаний, в которых использовали ту же дозу коэнзима [2].

В 1990 г. в ходе сравнительного исследования по методу двойного слепого контроля с использованием плацебо Т. Oda зафиксировал нормализацию сердечной дисфункции, вызываемой нагрузкой, у 40 пациентов с пролапсом митрального клапана [7]. В 1991 г. E. Rossi отметил значительное улучшение при ишемической кардиомиопатии у 20 пациентов, принимавших по 200 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub> [10]. L. Poggesi зафиксировал значительное улучшение функции миокарда у 20 пациентов, страдавших ишемической или идиопатической дилатационной кардиомиопатией и принимавших по 100 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub> [8]. W. Judı разделил случайным образом 180 пациентов на группы, которые принимали либо по 100 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub> либо плацебо; в результате при врачебном наблюдении в течение 8 лет в основной группе отмечено значительное улучшение в долгосрочной перспективе прогноза жизни [2]. В 1993 г. F. Rengo клинически и эхокардиографически зафиксировал улучшение состояния у 60 пациентов, принимавших по 100 мг коэнзима Q<sub>10</sub> ежедневно в течение 7 мес [11].

Самые крупные на сегодняшний день сравнительные исследования проведены в 1993 г. С. Morisco, который представил результаты одногодичного применения коэнзима Q<sub>10</sub> у 319 больных с хронической застойной недостаточностью кровообращения III–IV ФК; сравнение проводилось с группой плацебо (n=322). Исследование было рандомизированным двойным слепым. Коэнзим Q<sub>10</sub> назначали в дозе 2 мг/кг в день на фоне обычного лечения. Больные контрольной группы также находились на обычном лечении. Через 1 год в основной группе госпитализация потребовалась 73 больным, в контрольной — 118; отек легких зарегистрирован соответственно у 20 и 50 больных; сердечная астма — у 97 и 198 (p<0,001). На основании этого авторы заключили, что дополнение лечения больных с застойной сердечной недостаточностью тяжелых классов убихиноном существенно улучшает течение болезни, предупреждает тяжелые клинические осложнения и резко уменьшает потребность в госпитализации.

Год спустя, в 1994 г., С. Morisco и соавт. зафиксировали значительное улучшение фракции выброса, ударного объема и минутного сердечного выброса, измеряемых с помощью радионуклидного сканирования. Испытания проводили методом двойного слепого перекрестного контроля с участием 6 пациентов, принимавших по 150 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub> [5]. В 1994 г. E. Vaggio опубликовал результаты самых больших открытых испытаний кофермента, в которых участвовали 2664 пациента, принимавших по 150 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub>, и вновь были отмечены длительный эффект и отсутствие токсичности. Исследование выполнено в Италии в 173 центрах как открытое постмаркетинговое. Длительность наблюдения — 3 мес. Задачей было изучить на основе опросного метода клиническую эффективность и безопасность препарата. Выраженность клинической симптоматики врачи оценивали по 7-балльной системе. За период лечения у многих

пациентов уменьшились цианоз (78,1%), отеки (78,6%), субъективное ощущение больными аритмии (63,4%), а также бессонница (66,28%), головокружение (73,1%). Уменьшение 3 или более симптомов наблюдалось у 54% больных. Побочные явления отмечены у 36 (1,5%) пациентов, из которых только у 20 (0,75%) установлена их связь с применением коэнзима Q<sub>10</sub> [1].

Кроме того, в 1994 г. опубликованы результаты исследований, в которых участвовали 424 пациента с более широким спектром заболеваний миокарда, в том числе с ишемической или дилатационной кардиомиопатией, первичной диастолической дисфункцией, гипертонической болезнью и пороком клапана сердца [3]. Пациенты принимали в среднем по 240 мг/сут коэнзима Q<sub>10</sub>; длительность наблюдения за некоторыми была до 8 лет, средняя длительность врачебного наблюдения за 1 пациентом составила 18 мес. Были отмечены значительное улучшение по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) показателей функции миокарда (сокращение в среднем на 50% потребности в сопутствующем лечении сердечно-сосудистой системы лекарственными средствами) и полное отсутствие токсичности. Отмеченное улучшение функции миокарда становилось заметным через 1 мес после начала приема кофермента и максимальным — через 6 мес; в дальнейшем улучшение было стабильным у большинства пациентов. Через 1 мес после прекращения приема коэнзима Q<sub>10</sub> начиналось снижение показателей функции миокарда, через 3–6 мес наблюдался возврат к значениям показателей до лечения. Аналогичное возвращение к исходным значениям показателей функции миокарда после прекращения лечения с применением коэнзима Q<sub>10</sub> также наблюдал S. Mortensen [6].

Позже, в 1995 г., K. Swedberg опубликовал результаты исследований, проведенных с участием 79 пациентов с хронической застойной сердечной недостаточностью, фракция выброса у которых в состоянии покоя равнялась 22±10% [14]. Были достигнуты небольшое, но важное улучшение фракции выброса при объемной нагрузке и значительное улучшение оценки качества жизни; проведенный A. Soia мета-анализ результатов сравнительных исследований при сердечной недостаточности показал значительное улучшение показателей функции сердца [11].

Существует много клинических и экспериментальных работ по применению коэнзима Q<sub>10</sub> при хронической сердечной недостаточности. В мета-анализе, выполненном S. Mortensen (2003), проанализировано 13 двойных слепых рандомизированных исследований; только в 3 из них, включавших около 10% из 1000 леченых больных, получены нейтральные результаты. Во всех остальных суммарно (по всем работам) получены достоверные свидетельства:

- улучшения функционального класса больных;
- повышения толерантности к физической нагрузке;
- снижения частоты госпитализаций.

В другом мета-анализе, включавшем 9 рандомизированных исследований, у больных, принимавших коэнзим Q<sub>10</sub>, выявлена тенденция к улучшению течения болезни и увеличению продолжительности нагрузочной пробы. В собственном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании тех же авторов уста-

новлено, что за 3 мес лечения коэнзимом Q<sub>10</sub> у больных основной группы (n=35) достоверно улучшился класс тяжести сердечной недостаточности.

Таким образом, суммируя данные литературы, можно заключить, что применение коэнзима Q<sub>10</sub> в комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний способствует более эффективному восстановлению насосной деятельности сердца, лежащей в основе развития сердечной недостаточности различной этиологии.

## Литература

1. Baggio E., Gandini R., Plancher A. et al. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q<sub>10</sub> as adjunctive therapy in heart failure. Co Q<sub>10</sub> Drug Surveillance Investigators // *Molecular Aspects of Medicine*. – 1994; 15: 287–294.
2. Judy W., Folkers K., Hall J. Improved long-term survival in coenzyme Q<sub>10</sub> treated congestive heart failure patients compared to conventionally treated patients. Folkers K., Littarru G. and Yamagami T. (eds) // *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1991; 6: 291–298.
3. Langsjoen H., Langsjoen P., Willis R. et al. Usefulness of coenzyme Q<sub>10</sub> in clinical cardiology: a long-term study // *Molecular Aspects of Medicine*. – 1994; 15: 165–175.
4. Langsjoen P., Vadhanavikit S., Folkers K. Response of patients in classes II and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q<sub>10</sub>. Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A. – 1985; 82: 4240–4244.
5. Morisco C., Nappi A., Argenziano L. et al. Noninvasive evaluation of cardiac hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: Effects of short-term coenzyme Q<sub>10</sub> treatment // *Molec. Aspects Med.* – 1994; 15: 155–163.
6. Mortensen S., Bouchelouche P., Muratsu K. et al. Clinical decline and relapse of cardiac patients on coenzyme Q<sub>10</sub> withdrawal. Folkers K. and Yamamura Y. (eds) *Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1986; 5: 281–290.
7. Oda T. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> on load-induced cardiac dysfunction: Double blind study and investigation of dose-response relationship. Highlights in Ubiquinone Research. Lcnaz G., Barnabci O., Rabbi A., Battino M. (eds). – Taylor and Francis, London, 1990. – P. 232–237.
8. Poggessi L., Galanti G., Comeglio M. et al. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> on left ventricular function in patients with dilative cardiomyopathy. A medium-term randomized double-blind study versus placebo // *Curr. Ther. Res.* – 1991; 49 (5): 878–886.
9. Rengo F., Abctc P., Landino P. et al. Role of metabolic therapy in cardiovascular disease. Folkers K., Mortensen S., Littarru G., Yamagami T. and Lenaz G. (guest eds) // *The Clinical Investigator*. – 1993; 71: 124–128.
10. Rossi E., Lombardo A., Testa M. et al. Coenzyme Q<sub>10</sub> in ischaemic cardiomyopathy. Folkers K., Yamagami T., and Littarru G. (eds). *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1991; 6: 321–326.
11. Soja A., Mortensen S. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q<sub>10</sub> illuminated by meta-analyses of clinical trials // *Molec. Asp. Med.* – 1997; 18: 159–168.
12. Swedberg K., Hoffman-Bang C., Rehnqvist N. et al. Coenzyme Q<sub>10</sub> as an adjunctive in treatment of congestive heart failure // *J. Cardiac. Failure*. – 1995; 1: 101–107.

### COENZYME Q<sub>10</sub> IN THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Professor A. Shilov, MD; Professor M. Melnik, MD; Professor E. Voyevodina I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper considers the possibility of using antioxidants, coenzyme Q10 in particular, in the complex treatment of heart diseases.

**Key words:** oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, coenzyme Q<sub>10</sub>, ubiquinone.